

УДК: 616.832-004.2-036.17-06:616.89-008.46/.47]-07

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-6\(40\)-1326-1336](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-6(40)-1326-1336)

**Тесленко Олександра Сергіївна** аспірант кафедри неврології, Харківський національний медичний університет, проспект Науки 4, м. Харків, 61000, тел.: (057)705-67-43, <https://orcid.org/0000-0002-3712-423X>

**Товажнянська Олена Леонідівна** доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології, Харківський національний медичний університет, проспект Науки, 4, м. Харків, 61000, тел.: (057)705-67-43, <https://orcid.org/0000-0002-7551-3818>

### **УДОСКОНАЛЕННЯ ОЦІНКИ СТАНУ ПАЦІЄНТІВ З РЕЦИДИВУЮЧО-РЕМІТУЮЧИМ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ З УРАХУВАННЯМ КОГНІТИВНИХ АСПЕКТІВ**

**Анотація.** Розсіяний склероз (РС) є хронічним захворюванням центральної нервової системи з різноманітними клінічними проявами та інвалідизацією пацієнтів. У традиційних методах оцінки тяжкості захворювання, розширеній шкалі статусу інвалідизації (EDSS), не враховуються всі аспекти стану пацієнтів, зокрема когнітивні функції та психоемоційний стан. Метою даної статті є розробка комплексної моделі оцінки стану пацієнтів з РС, яка б інтегрувала 11 різних показників, включаючи загальні (вік, стать, тривалість захворювання), лабораторні та результати нейропсихологічного тестування для підвищення точності класифікації пацієнтів за ступенем тяжкості захворювання.

Для досягнення поставленої мети було проведено дослідження, яке включало аналіз 11 показників стану пацієнтів з РС. До загальних показників належать вік, стать та тривалість захворювання. Лабораторні показники включали рівень інтерлейкіна-6 та мозкового нейротрофічного фактора (BDNF). Для оцінки нейропсихологічного статусу та ступеню тяжкості РС використовувалися шкали та тести: розширена шкала статусу інвалідизації (EDSS), Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3), тест число-символ SDMT та госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS). Метод кластерного аналізу та багатовимірний дискримінантний аналіз були використані для розподілу пацієнтів за групами тяжкості захворювання та визначення ключових показників, які впливають на цей розподіл. На основі отриманих результатів було розроблено класифікаційні функції, що дозволяють точно визначити ступінь тяжкості захворювання у пацієнтів з РС. Проведена апостеріорна класифікація пацієнтів показала високу адекватність моделі.

Отримана методика може бути важливим інструментом для планування ефективного лікування та поліпшення якості життя пацієнтів з РС, а використання чотирьох ключових показників (EDSS, MoCA, HADS-T та тривалість захворювання) забезпечить більш точну оцінку їхнього стану.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, когнітивні функції, тяжкість захворювання, кластерний аналіз, багатовимірний дискримінантний аналіз

**Teslenko Oleksandra Serhiivna** PhD student of the Department of Neurology, Kharkiv National Medical University; 4 Nauky Ave., Kharkiv, 61000, tel.: (057)705-67-43, <https://orcid.org/0000-0002-3712-423X>

**Tovazhnyanska Olena Leonidivna** Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Kharkiv National Medical University; 4 Nauky Ave., Kharkiv, 61000, tel.: (057)705-67-43, <https://orcid.org/0000-0002-7551-3818>

## **IMPROVING THE ASSESSMENT OF THE CONDITION OF PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS TAKING INTO ACCOUNT COGNITIVE ASPECTS**

**Abstract.** Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system with various clinical manifestations and disability of patients. Traditional methods of assessing the severity of the disease, in particular the Expanded Disability Status Scale (EDSS), do not take into account all aspects of the patient's condition, including cognitive functions and psycho-emotional status. The purpose of this article is to develop a comprehensive model for assessing the condition of patients with MS, which would integrate 11 different indicators, including general (age, gender, disease duration), laboratory, and neuropsychological testing results to improve the accuracy of classification of patients according to the severity of the disease.

To achieve the goal, a study was conducted, which included the analysis of 11 indicators of the state of patients with MS. General indicators include age, gender, and duration of the disease. Laboratory parameters included levels of interleukin-6 and brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Scales and tests were used to assess the neuropsychological status and severity of MS: Expanded Disability Status Scale (EDSS), Montreal Scale of Cognitive Assessment (MoCA), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3), SDMT Number-Symbol Test, and Hospital Anxiety Scale and depression (HADS). The method of cluster analysis and multivariate discriminant analysis were used to divide patients according to disease severity groups and to identify key indicators that influence this distribution. Based on the obtained results, classification functions were developed, allowing us to accurately determine the severity of the disease in patients with MS. The posterior classification of patients showed a high accuracy of the model.

The resulting technique can be an important tool for planning effective treatment and improving the quality of life of MS patients. The use of four key indicators (EDSS, MoCA, HADS-T, and disease duration) will provide a more accurate assessment of their condition.

**Keywords:** multiple sclerosis, cognitive functions, disease severity, cluster analysis, multivariate discriminant analysis

**Постановка проблеми.** Розсіяний склероз (РС) є хронічним демієлінізуючим захворюванням центральної нервової системи, яке характеризується різноманітністю клінічних проявів та призводить до незворотної інвалідизації пацієнтів [1, 2]. Традиційні методи оцінки тяжкості захворювання, зокрема розширена шкала статусу інвалідизації (EDSS), не враховують всіх аспектів стану пацієнтів, таких як когнітивні функції та психоемоційні показники [3, 4]. Це обмежує можливості точного визначення ступеня тяжкості РС та ускладнює планування ефективного лікування. Отже, виникає необхідність в удосконаленні методів оцінки стану пацієнтів шляхом включення додаткових показників та використання багатofакторного аналізу.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Раніше проведені дослідження вказували на недоліки EDSS, такі як суб'єктивність оцінювання, нерівномірність між ступенями та зосередженість на фізичній мобільності при значеннях EDSS > 4,0 [4]. Також, вказувалося на недостатнє врахування когнітивних функцій, показників емоційної сфери [4, 5]. Деякі дослідження запропонували включення додаткових шкал та тестів для оцінки стану пацієнтів, таких як Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS) [6, 7, 8, 9]. Однак, не було приділено достатньо уваги розробці комплексної моделі, яка б інтегрувала ці показники та забезпечувала більш точну класифікацію пацієнтів за ступенем тяжкості захворювання.

**Метою даної статті** є розробка комплексної моделі оцінки стану пацієнтів з РС, яка б інтегрувала 11 різних показників, включаючи загальні (вік, стать, тривалість захворювання), лабораторні та результати нейропсихологічного тестування для підвищення точності класифікації пацієнтів за ступенем тяжкості захворювання.

**Виклад основного матеріалу.** Було обстежено 72 пацієнти (28 чоловіків та 44 жінки) зі встановленим діагнозом РС рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу відповідно до критеріїв McDonald (2018 рік). Вік хворих коливався в межах від 19 до 65 років. Ступінь тяжкості РС встановлювався відповідно до шкали інвалідизації за J. Kurtzke (EDSS). Групу контролю склали 30 практично здорових осіб співставних за віком та статтю. Середній вік хворих на РС складав  $41,3 \pm 1,2$ , бал за шкалою EDSS -  $3,38 \pm 0,18$ , тривалість захворювання -  $8,2 \pm 0,8$  років. Для досягнення поставленої мети було проведено дослідження, яке включало аналіз 11 показників стану пацієнтів з

РС. До загальних показників належать вік, стать та тривалість захворювання. Лабораторні показники включали рівень інтерлейкіна-6 та мозкового нейротрофічного фактора (BDNF). Для оцінки нейропсихологічного статусу та ступеню тяжкості РС використовувалися такі шкали та тести: розширена шкала статусу інвалідизації (EDSS), Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3), тест число-символ SDMT та госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS). Результати цих показників для 72 хворих з РС та групи контролю представлені в таблиці 1.

Таблиця 1.

**Результати нейропсихологічного тестування та лабораторних досліджень для 72 хворих на РС та групи контролю**

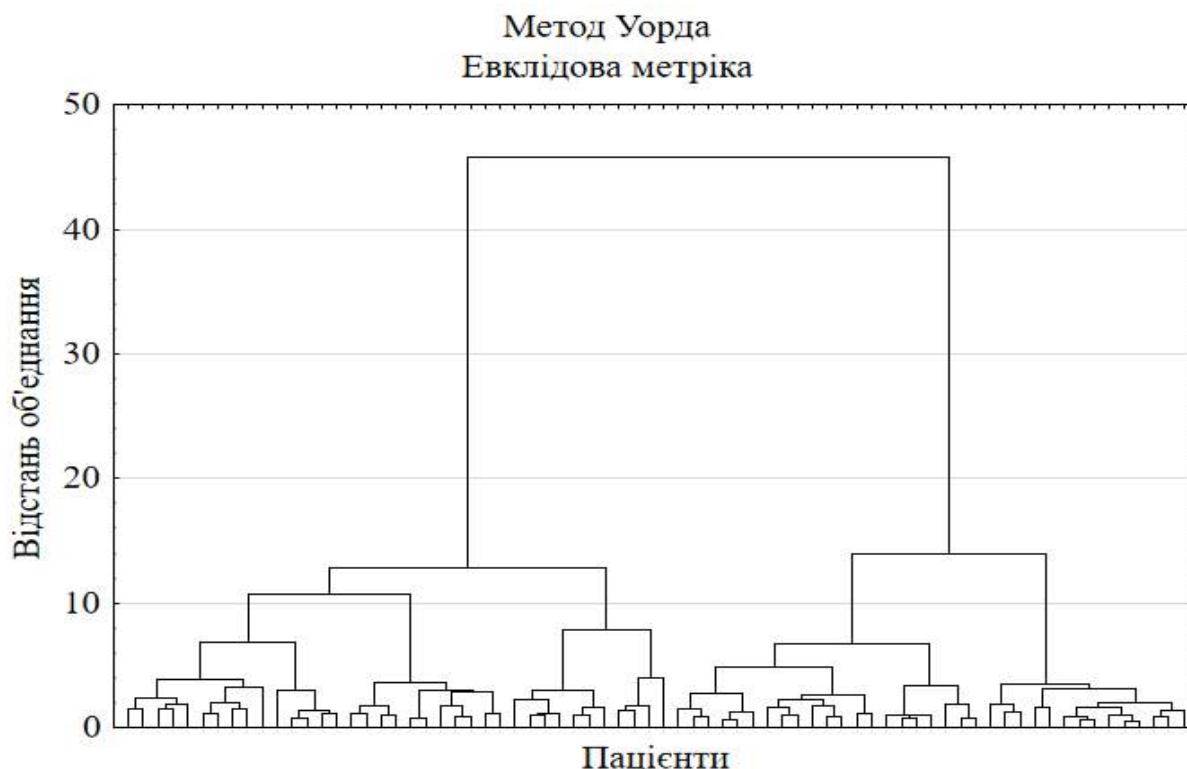
Показник	M±m	
	Хворі (n <sub>x</sub> =72)	Контроль (n <sub>к</sub> =30)
MoCA	22,4±0,5	28,4±0,2
SDMT	32,6±1,6	57,1±0,9
PASAT 3, правильних відповідей	30,3±1,8	56,8±0,5
HADS-T	7,2±0,4	2,1±0,3
HADS-D	7±0,5	2,2±0,3
BDNF	122,9±14,3	335,8±20
Інтерлейкін-6	42,3±5,1	14,7±0,6

Для визначення однорідних груп пацієнтів використовувався кластерний аналіз. Кластерний аналіз проводився лише після стандартизації показників  $x_i$  ( $i=1,2,\dots,11$ ) за формулою:

$$X_i = \frac{x_i - \bar{x}_{cp}}{\sigma_i}$$

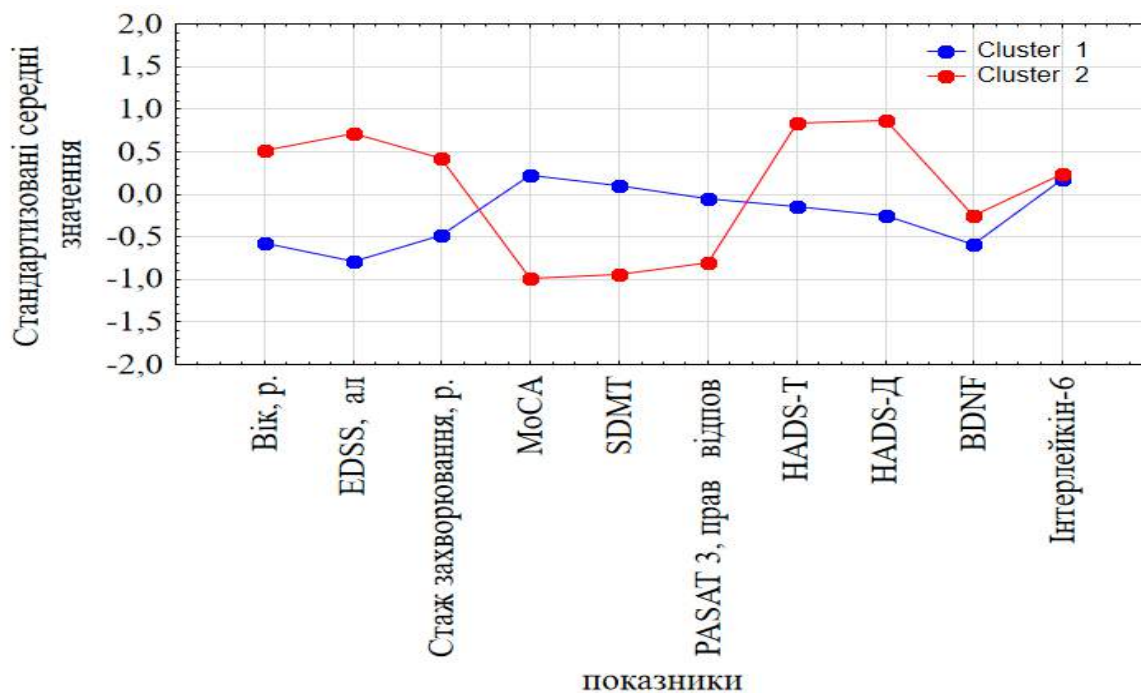
де  $X_i$  – стандартизоване значення показників,  $x_{cp}$  та  $\sigma_i$  – середнє значення та середньоквадратичне відхилення показника.

На першому етапі кількість однорідних груп визначали за допомогою агломеративних процедур кластерного аналізу. При цьому в методі деревоподібної кластеризації використовувались, як різні правила ієрархічного об'єднання в кластери, так і різну метрику в функціях відстані між об'єктами. Всі підходи показали якісно один і той же результат, що підтверджує стабільність поділу на кластери. На рисунку 1 продемонстрована дендрограма для 72 пацієнтів, отримана методом Уорда для евклідової метрики, яка демонструє, що є два кластери (дві однорідні групи).



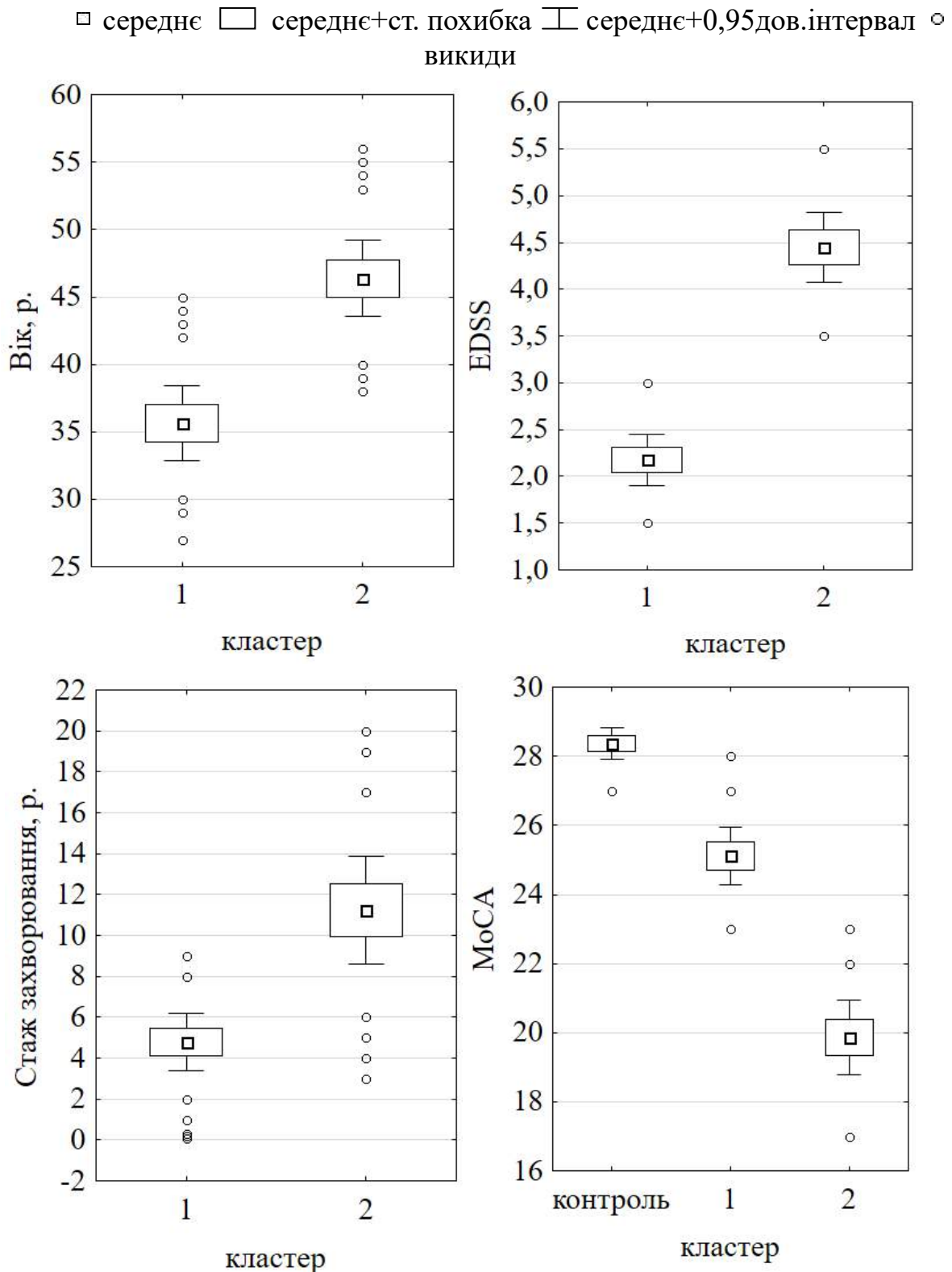
*Рис. 1. Дендрограма для 72 пацієнтів з РС.*

На другому етапі кластерного аналізу визначався якісний склад кластерів дивізійним методом k-середніх. У першому кластері було 34 пацієнти, у другому - 38. Розподіл стандартизованого середнього в цих кластерах показаний на рис. 2.

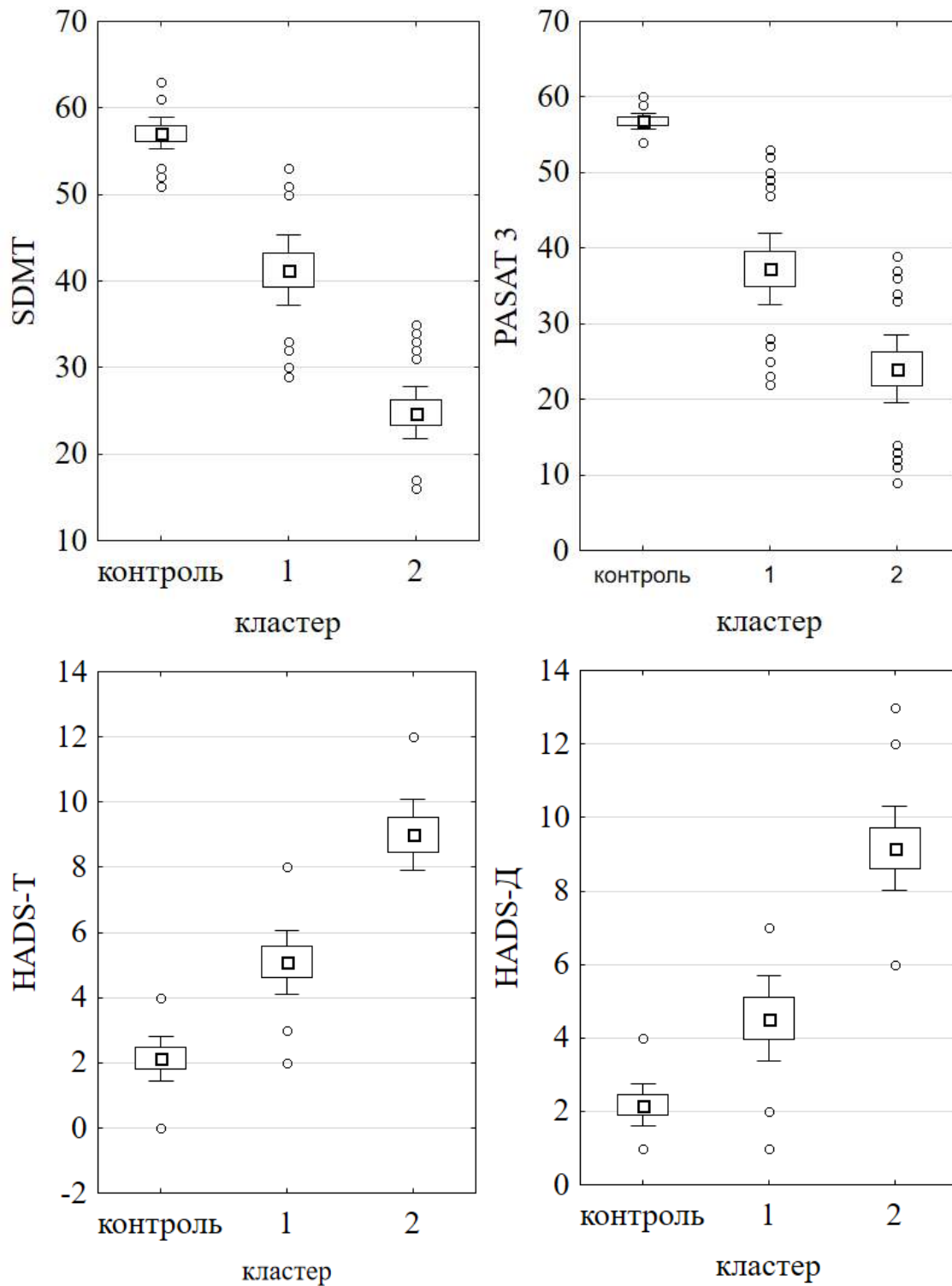


*Рис. 2. Стандартизовані середні значення для кожного кластера.*

Як видно з графіка, середні значення в кластерах сильно відрізняються один від одного, за винятком двох показників: BDNF та інтерлейкіна-6. Розглянемо ці відмінності більш докладно, використовуючи діаграми розмаху (рис. 3).



□ середнє □ середнє+ст. похибка ⊢ середнє+0,95 дов. інтервал ○ викиди



□ середнє □ середнє+ст. похибка ▮ середнє+0,95 дов. інтервал ○ викиди

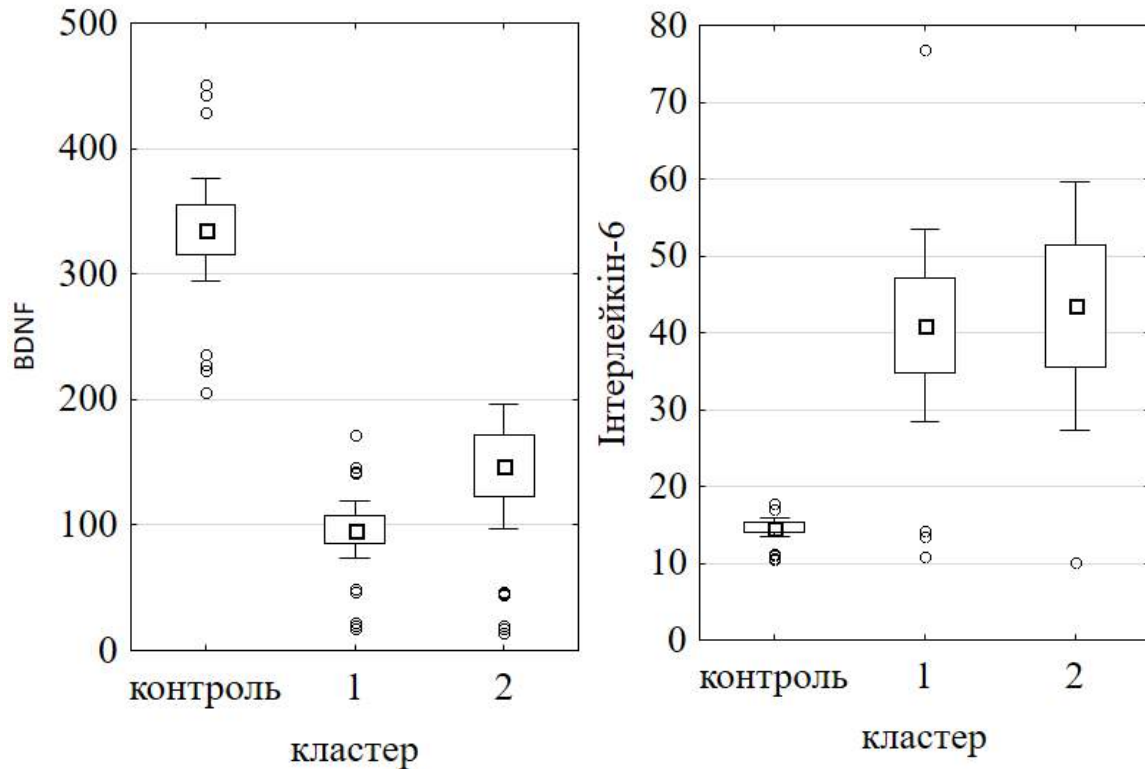


Рис. 3. Діаграми розмаху показників.

Як видно з діаграм розмаху (рис. 3), всі показники окрім «інтерлейкіна-6» суттєво ( $p < 0,05$ ) розрізняються за групами: контроль, кластери 1 і 2. Причому всі показники вказують на однорідність груп (кластерів). Можна свідчити, що кластери відрізняються за ступенем тяжкості захворювання. Це добре видно з діаграми розмаху для шкали статусу інвалідизації (EDSS), яка показує, що при  $EDSS \leq 3$  пацієнт відноситься до 1 кластера (помірний ступінь тяжкості), а при  $EDSS > 3$  – до 2 кластера (важкий ступінь тяжкості). Однак вплив інших факторів призводить до того, що 4 пацієнти з групи помірної інвалідності (за шкалою EDSS) опинилися в кластері з тяжким ступенем тяжкості та 4 пацієнти з групи тяжкої інвалідності в кластері з помірним ступенем тяжкості, що становить помилку класифікації за рівнем тяжкості  $8/72 = 0,111$  (11,1%).

Щоб краще оцінити вплив кожного показника на ступінь тяжкості захворювання, слід провести класифікацію пацієнтів за допомогою багатовимірного дискримінантного аналізу [10].

Для двох однорідних груп (кластерів) дискримінантний аналіз зводиться до знаходження одного канонічного кореня (дискримінантної функції), який найкращим чином розділяє об'єкти (пацієнтів) у 11-мірному просторі показни-

ків. На початковому етапі аналізу для дискримінації використовувалися усі 11 показників. Потім шляхом покрокового виключення (Backward stepwise) відбиралися лише значущі для дискримінації показники. Їх виявилось лише чотири: EDSS, MoCA, HADS-T та тривалість захворювання. Статистична значущість отриманої дискримінантної функції оцінювалася на основі  $\Lambda$ -статистики Уїлкса і склала  $\Lambda=0,25$  при  $\chi^2=93,24$  ( $p<0,000$ ), що говорить про хорошу якість дискримінації.

Коефіцієнти факторної структури дозволяють оцінити внесок кожного із чотирьох показників у дискримінацію. Це можна побачити з таблиці 2.

Таблиця 2.

### Коефіцієнти факторної структури.

показники	канонічна кореляція між показниками та дискримінантною функцією
	корінь 1
EDSS	0,6762
Стаж захворювання, р.	0,2957
MoCA	-0,534
HADS-T	0,3732

Найбільший внесок у дискримінацію дає EDSS і потім за зменшення MoCA, HADS-T та тривалість захворювання.

Для розподілу пацієнтів за кластерами (тяжкості захворювання) використовувалися функції класифікації  $F_{\text{важка}}$  і  $F_{\text{помірна}}$ :

$$F_{\text{важка}} = -57,04 + 7,72 \times \text{«EDSS»} + 3,46 \times \text{«MoCA»} - 0,045 \times \text{«Стаж захворювання»} + 1,1 \times \text{«HADS-T»};$$

$$F_{\text{помірна}} = -56,87 + 5,93 \times \text{«EDSS»} + 3,95 \times \text{«MoCA»} - 0,238 \times \text{«Стаж захворювання»} + 0,572 \times \text{«HADS-T»};$$

Приналежність пацієнта до певного кластера (групи тяжкості) визначалася тим, яка з функцій  $F_{\text{важка}}$  і  $F_{\text{помірна}}$  була найбільшою. Якщо  $F_{\text{важка}} > F_{\text{помірна}}$ , то пацієнт відносився до групи з тяжким ступенем, і навпаки.

Розглядаючи різницю класифікаційних функцій  $\Delta F = F_{\text{важка}} - F_{\text{помірна}}$ , можна казати, що якщо  $\Delta F > 0$  будемо мати важку ступінь тяжкості РС. Якщо  $\Delta F < 0$  – помірний ступінь тяжкості.

$$\Delta F = F_{\text{важка}} - F_{\text{помірна}} = -0,17 + 1,79 \times \text{«EDSS»} - 0,5 \times \text{«MoCA»} + 0,19 \times \text{«Стаж захворювання»} + 0,54 \times \text{«HADS-T»};$$

Можна казати, що зростання EDSS, Стаж захворювання і HADS-T наближає пацієнта до важкого ступеня тяжкості. Тоді як зростання MoCA навпаки віддаляє.

Можна перевірити приналежність пацієнта до певного ступеня тяжкості захворювання за допомогою класифікаційних функцій. Така перевірка отримала назву апостеріорної класифікації. Її результати представлені у таблиці 3.

Таблиця 3.

**Матриця апостеріорної класифікації**

важкість	Рядки: важкість, що спостерігалася. Стовпці: важкість, яка передбачена.		
	процент правильних, %	помірна	тяжка
Помірна	100	38	0
Тяжка	100	0	34
Всього	100	38	34

Така висока точність класифікації дозволяє говорити про високу адекватність запропонованої моделі.

**Висновки:** Отримана модель уточнює та доповнює шкалу оцінки інвалідизації EDSS, що традиційно використовується для визначення ступеня тяжкості пацієнтів при РС. Такий підхід також може бути корисним для скорочення числа предикторів при використанні інших методів аналізу, наприклад, у деревах класифікації, що суттєво дозволить спростити структуру дерева. Використання чотирьох ключових показників (EDSS, MoCA, HADS-T та тривалість захворювання) забезпечує точну оцінку стану пацієнтів, що сприяє більш ефективному плануванню лікування та поліпшенню якості життя пацієнтів з РС.

**Література:**

1. Yamout BI, Alroughani R. Multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2018 Apr;38(2):212-225. doi: 10.1055/s-0038-1649502.
2. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol.* 2018 Dec;31(6):752-759. doi: 10.1097/WCO.0000000000000622
3. Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler J.* 2008; 14(7):988-991.
4. Smith J, Jones A. Limitations of the Expanded Disability Status Scale in Multiple Sclerosis Assessment: A Review of the Literature. *J Neurol Res.* 2020;25(3):45-58. DOI: 10.1186/1471-2377-14-58
5. Amato MP, Portaccio E. Clinical outcome measures in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2007 Aug 15;259(1-2):118-22. doi: 10.1016/j.jns.2006.06.031. Epub 2007 Mar 21.
6. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699.
7. Dagenais E, Rouleau I, Demers M, Jobin C, Roger E, Chamelien L, Duquette P. Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 2013 May; 40(3):410-5. doi: 10.1017/s0317167100014384.
8. Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol.* 2014 Sep;10(9):507-17. doi: 10.1038/nrneuro.2014.139. Epub 2014 Aug 12.
9. Panda SP, Das RC, Srivastava K, Ratnam A, Sharma N. Psychiatric comorbidity in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol.* 2018 Nov-Dec;52(6):704-709. doi: 10.1016/j.pjnns.2018.09.003.
10. Izenman AJ. *Modern Multivariate Statistical Techniques.* Springer Texts in Statistics, Springer Science+Business New York 2013. DOI: 10.1007/978-0-387-78189-1\_8

**References:**

1. Yamout BI, Alroughani R. Multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):212-225. doi: 10.1055/s-0038-1649502.
2. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018 Dec;31(6):752-759. doi: 10.1097/WCO.0000000000000622
3. Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler J*. 2008; 14(7):988-991.
4. Smith J, Jones A. Limitations of the Expanded Disability Status Scale in Multiple Sclerosis Assessment: A Review of the Literature. *J Neurol Res*. 2020;25(3):45-58. DOI: 10.1186/1471-2377-14-58
5. Amato MP, Portaccio E. Clinical outcome measures in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2007 Aug 15;259(1-2):118-22. doi: 10.1016/j.jns.2006.06.031. Epub 2007 Mar 21.
6. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699.
7. Dagenais E, Rouleau I, Demers M, Jobin C, Roger E, Chamelian L, Duquette P. Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 2013 May; 40(3):410-5. doi: 10.1017/s0317167100014384.
8. Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol*. 2014 Sep;10(9):507-17. doi: 10.1038/nrneurol.2014.139. Epub 2014 Aug 12.
9. Panda SP, Das RC, Srivastava K, Ratnam A, Sharma N. Psychiatric comorbidity in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2018 Nov-Dec;52(6):704-709. doi: 10.1016/j.pjnns.2018.09.003.
10. Izenman AJ. *Modern Multivariate Statistical Techniques*. Springer Texts in Statistics, Springer Science+Business New York 2013. DOI: 10.1007/978-0-387-78189-1\_8